

# ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πάυλος Τσακιρίδης  
Ειδικευόμενος Ρευματολογίας  
Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος»

Dr. Π. Αθανασίου  
Συντονιστής Διευθυντής  
Ρευματολογικής Κλινικής  
Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για αυτή την παρουσίαση

- ◉ Γυναίκα
  - ◉ 78 ετών
  
  - ◉ Αρτηριακή υπέρταση
  
  - ◉ Ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη 20/5 1x1
  - ◉ D3 fix 2000 1x1
  - ◉ Σερτραλίνη 100 1x1
  - ◉ Υδροξυζίνη 25 1x1
- } από 1/11/2017





ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟ



- ◉ Εργαστηριακός έλεγχος
- ◉ Βιοψία δέρματος(1<sup>η</sup>)

- ◉ Έναρξη κλαριθρομυκίνης, βιταμίνης D3,  
Υδροξυζίνης 25 1x1, Σετραλίνης 100 1x1



# 1 ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ...

- ⦿ Ρευματολογική εκτίμηση
- ⦿ Εργαστηριακός έλεγχος
- ⦿ Βιοψία δέρματος



# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

WBC	<u>2990</u>
NEUT	2500
LYMPH	<u>400</u>
Hb	<u>9,3</u>
Plt	159000
TKE	<u>116</u>
CRP	<u>1,1</u>
IgG	<u>2955</u>
IgA	304
IgM	47

PCT	0,09
C3	<u>68</u>
C4	<u>5</u>
ANA	<u>1/1280 μικτός</u>
Anti-ds DNA	-
Anti-Sm	<u>+</u>
Άμεση Coombs	<u>+++</u>
Anti-Ro	+
Anti-La	-



# ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (1<sup>Η</sup>)

- ◉ Επιδερμίδα ορθοκεράτωση, ατροφία
- ◉ Υδροπική εκφύλιση κυττάρων βασικής στιβάδας
- ◉ Χόριο εκφύλιση του στρώματος και εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων
- ◉ Υποδερμικά και γύρω από θύλακες τριχών αθροίσεις φλεγμονωδών κυττάρων: λεμφοκύτταρα - πλασματοκύτταρα



Ευρήματα συμβατά με δερματικές εκδηλώσεις λύκου





# ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Θ: 38,3°C
- Δέρμα: κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού-άκρων, πομφόλυγες σε σημεία πίεσης, ψηλαφητή πορφύρα κάτω άκρων, ήπια απολέπιση σε σημεία πίεσης
- Βλεννογόνος στόματος-γλώσσα: νεκρωτικές βλάβες
- ΑΠ: 90/50mmHg → διακοπή αγωγής
- ΣΦ: 120/min
- Λοιπά Συστήματα: χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα



· Βιοψία αγγειϊτιδικής βλάβης





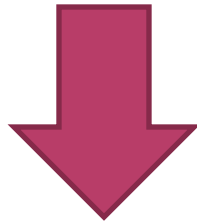
# ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ(2<sup>Η</sup>)

- ◉ Ανοσοφθορισμός: όριο επιδερμίδας-χόριου γραμμική εναπόθεση C3c και εστιακή μικρή κοκκώδης εναπόθεση IgG IgA
- ◉ Στα αγγεία του χόριου αλλοιώσεις λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας



# ΕΠΟΜΕΝΩΣ...

- ◉ Κόπωση
- ◉ Τριχόπτωση
- ◉ Φωτοευαισθησία
- ◉ ANA +
- ◉ C3, C4 ↓
- ◉ Λευκοπενία
- ◉ Άμεση Coombs +



Συστηματικός Ερυθηματώδης  
Λύκος

εξάνθημα  
+ Nikolsky's test



Τοξική Επιδερμική  
Νεκρόλυση

1. Φαρμακογενής
2. ΣΕΛ



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ◉ Καλλιέργειες αίματος και ούρων (λόγω εμπυρέτου)
- ◉ Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή
- ◉ Υοσίνη σε υγρές βλάβες
- ◉ iv μεθυλπρεδνιζολόνη 500mg x3 ημέρες



2 ημέρες μετά....

Επιδείνωση απολέπισης: έκταση > 30% BSA





Lupus

# Τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε έδαφος ΣΕΛ



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αποφασίστηκε:

- ⦿ Πλασμαφαίρεση
- ⦿ Όσεις in μεθυλπρεδνιζολόνης τις ημέρες ανάμεσα από την πλασμαφαίρεση



Διακομιδή σε ΑΠΠ ΑΧΕΠΑ

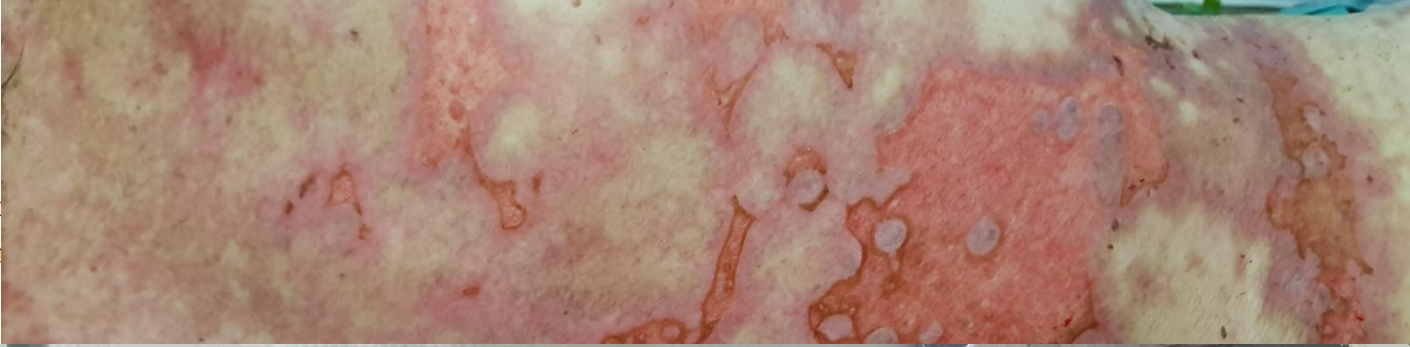






λέβια





va



◉ Έπειτα από συνολικά 69 ημέρες νοσηλείας:  
εξιτήριο με:

-μεθυλπρεδνιζολόνη 16mgx1

-επουλωτικές τοπικές κρέμες

-σύσταση για φυσιοθεραπεία λόγω βαρειάς  
μυοπάθειας



# FOLLOW-UP

## 1 μήνα μετά....

- ◉ Εργαστηριακά ευρήματα:  
Hgb=13mg/dl, WBC=8.200 Plt=200000,  
CRP=0.3(<0.5), ΤΚΕ= 22, C3=90, C4=25
- ◉ Συνέχιση φυσιοθεραπείας
- ◉ Μεθυλπρεδνιζολόνη 7mg/d
- ◉ Δεν εμφανίζει ενεργότητα υπέρ λύκου
- ◉ Δεν εμφανίζει νέες βλάβες



# ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗ(ΤΕΝ)

- ◉ Σπάνια δερματική πάθηση που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη απολέπιση της επιδερμίδας και των βλεννογόνων και συνοδεύεται από συστηματικές διαταραχές
- ◉ Επίπτωση:0,4-1,2/1.000.000/έτος παγκοσμίως
- ◉ Υψηλή θνητότητα: 25-50%

*Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using*

*plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68*

*Kinoshita Y., Saeki H.,A Review of the Pathogenesis of Toxic Epidermic Necrolysis, J Nippon Med Sch 2016;83(6)*



# ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗ (ΤΕΝ)

- ◉ Ανάλογα με τη δερματική προσβολή:
  - Stevens-Johnson σύνδρομο <10%
  - ΤΕΝ >30%
  - SJS/ΤΕΝ 10-30%



# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- ◉ Επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία τύπου IV
- ◉ Άγνωστος ο ακριβής μηχανισμός
- ◉ Η απόπτωση οδηγεί τα κερατινοκύτταρα να χάσουν το σχήμα τους και τη συνοχή τους και σε λίγες ημέρες επικρατεί η νέκρωση
- ◉ Ανοσολογική αντίδραση με επικράτηση CD-8 Τ-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων/μακροφάγων και NK.

*Kinoshita Y., Saeki H., A Review of the Pathogenesis of Toxic Epidermic Necrolysis, J Nippon Med Sch 2016;83(6)*



# ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ◉ Αναφέρεται ένα πρόδρομο στάδιο προσομοιάζον με ιογενή συνδρομή, εμπύρετο
- ◉ Ερυθηματώδεις ή πορφυρικές κηλίδες, ενώνονται, δημιουργούνται φουσαλλίδες, «ανοίγουν», αποκ
- ◉ Τελικά: απογυμνω
- ◉ Διαβρωτικές περι
- ◉ Θετικό Nikolsky's t





# ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

- ◉ Πλήρης επιδερμική νέκρωση
- ◉ Αραιή, μέτρια διήθηση χορίου
- ◉ Ανοσοφθορισμός: όχι εναποθέσεις

*Lerch et al, Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, Clin Rev Allerg Immunol, 2017*



# ΑΙΤΙΑ

◉ Συνήθως φάρμακα: μ.ο 4 εβδομάδες μετά

◉ Υψηλός κίνδυνος:

- σουλφοναμίδες

- ΜΣΑΦ

- σερτραλίνη

- παντοπραζόλη

◉ Χαμηλός κίνδυνος:

- μακρολίδες

- κινολόνες

- κεφαλοσπορίνες

- αντιεπιληπτικά

- αλλοπουρινόλη

- λαμοτριγίνη

- κοτριμοξαζόλη

- τετρακυκλίνες

- πενικιλλίνες



# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- προχωρημένη ηλικία
- αυτοάνοσα νοσήματα / αγγειίτιδες
- κακοήθειες
- νεφρική νόσος
- HIV



# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ◉ Ερυθροδερμία
- ◉ Μείζον πολύμορφο ερύθημα
- ◉ Φωτοτοξικό εξάνθημα
- ◉ Θερμικό έγκαυμα
- ◉ Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
- ◉ Σύνδρομο τοξικού shock

*Lerch et al, Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, Clinic Rev Allerg Immunol, 2017*



# ΟΞΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΛΥΚΟΣ

- εξάνθημα χρυσαλλίδας (όχι δισκοειδής λύκος)
- πομφολυγώδης λύκος
- τοξική επιδερμική νεκρόλυση
- ερυθθηματοβλατιδώδεις βλάβες
- φωτοευαίσθητο εξάνθημα



**Table 1** Classical TEN, TEN-like SLE, and BSLE

	Classic TEN	TEN-like SLE	BSLE
Cutaneous features	Acute onset and rapid progression of widespread dusky macules, plaques, and bullae	Subacute progression of widespread dusky macules, plaques, and bullae	Acute onset of tense bullae favoring sun-exposed areas
Mucous membrane involvement	Always	Often	Sometimes
Nikolsky	Positive	Positive	Occasional
Palms/soles	Often	Often	Uncommon
Systemic features	Prominent	Absent	Often; correlates with expected SLE findings
Age	Any	Mostly 4th–8th decade	Mostly 2nd–4th decade
Etiology	85–90% drugs	Unknown	Unknown
Lupus serology (ANA, anti-DNA, Ro, RF)	Negative	Positive	Positive
Histopathology	Full-thickness epidermal necrosis with sparse lymphocytic infiltrate	Full-thickness epidermal necrosis with sparse lymphocytic infiltrate	Subepidermal blister with superficial neutrophilic infiltrate
DIF	Negative	Negative	Positive
Treatment	IVIg, supportive	IVIg, prednisone, sun protection	Dapsone, prednisone



# SCORTEN

**Table 2** Comparison of current standard score for toxic epidermal necrosis (SCORTEN) and proposed pediatric SCORTENs A and B

Prognosis factor	Value	Significance	Points
<b>Standard SCORTEN</b>			
Age	≥ 40 yrs		1
Malignancy	Present		1
Body surface area involved	> 10%		1
Tachycardia	≥ 120 bpm	20% above normal heart rate	1
Serum blood urea nitrogen	> 28 mg/dL	40% above normal adult upper value	1
Serum bicarbonate	< 20 mEq/L	10% below normal adult lower value	1
Serum glucose	> 252 mg/dL	210% above normal adult value	1
<b>Pediatric SCORTENs A and B<sup>a</sup></b>			
Malignancy	Present		1
Body surface area involved	> 10%		1
Tachycardia	< 6 mos > 162 bpm 6–12 mos > 144 bpm 1–6 yrs > 132 bpm ≥ 6 yrs > 120 bpm	20% above normal heart rate for age	1
Serum blood urea nitrogen	> 25 mg/dL	40% above normal pediatric upper value	1
Serum bicarbonate	< 21.6 mEq/L	10% below normal pediatric lower value	1
Serum glucose	> 210 mg/dL	210% above normal pediatric value	1
Stem cell transplantation <sup>a</sup>	Present		1

Adapted from Sorrell J et al. Score of toxic epidermal necrolysis predicts the outcomes of pediatric epidermal necrolysis. *Pediatric Dermatology* 2017; 34(4): 433–37

<sup>a</sup> Pediatric SCORTEN evaluated without (SCORTEN A) and with (SCORTEN B) stem cell transplantation. bpm, beats per minute.



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ◉ Διακοπή φαρμάκου
- ◉ Υποστηρικτική θεραπεία
  - silver wraps
  - Μονάδες εγκαυμάτων
  - αερόστρωμα
  - παρεντερική διατροφή
  - εμπειρική αντιβιοτική αγωγή
  - αναλγητικά
  - προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή
  - ψυχολογική υποστήριξη

*Mereniuk et al, journal of cutaneous medicine and surgery 1-7, 2017*





# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ◉ Κορτικοστεροειδή: αμφισβητήσιμη αποτελεσματικότητα
- ◉ Αυξάνεται ο κίνδυνος σήψης, επιταχύνεται η πολυοργανική ανεπάρκεια, αυξάνεται η θνητότητα, μειώνεται ο ρυθμός επιθηλιοποίησης
- ◉ Σημαντικά αποτελέσματα σε οφθαλμικές επιπλοκές

*Lerch et al, Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, Clinic Rev Allerg Immunol, 2017*

*Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68*



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ◉ IVIg
- ◉ πλασμαφαίρεση

*Lerch et al, Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, Clinic Rev Allerg Immunol, 2017*

*Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68*



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ◉ Προοπτική μελέτη παρατήρησης
- ◉ 2009-2016
- ◉ SJS/TEN, TEN
- ◉ 2 group: n=13 πλασμαφαίρεση (6 μόνο, 7 +IVIg±CS)  
n=15 όχι πλασμαφαίρεση

*Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68*



**Table 1**

Comparison between plasmapheresis and non-plasmapheresis.

Variable	Plasmapheresis	Non-plasmapheresis	P value
Patients, n	13	15	
Chi-square			0.670
Age			0.217
Male			0.978
Onset			0.054
Stage			0.555
Admission			0.326
Discharge			0.052
Score			<0.001
D1 score			0.306
D4 score	24.08 ± 5.29	26.80 ± 8.97	0.347
D7 score	12.00(10.00,18.50)	19.00(13.00,33.00)	0.025
D10 score	6.50(4.00,7.75)	26.00(10.25,32.75)	<0.001
D20 score	2.63 ± 2.82	20.30 ± 12.54	0.001
RVI	2.49 ± 1.02	0.89 ± 0.99	<0.001
Total expenditure	56,039.71(49,812.79,71,858.89)	37,506.52(17,627.18,83,409.22)	0.424

D, day.

RVI = (TEN score at admission minus score at discharge)/total time of hospital stay.

The results of the independent-sample *t*-test are presented as the mean ± SD, results of the Wilcoxon test are presented as the median (P25, P75), and results of the Chi-square test are presented as a number. *P* < 0.05 was considered statistically significant.

Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ◉ Case series: Anti-TNF (Infliximab-Etanercept)  
Etanercept sc 50 mg /week
- ◉ Iv κυκλοσπορίνη

*Lerch et al, Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, Clinic Rev Allerg Immunol, 2017*

*Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68*

*Mereniuk et al, journal of cutaneous medicine and surgery 1-7, 2017*



# ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- ◉ 23% θνητότητα σε 6 εβδομάδες
  - ◉ 34% θνητότητα σε 1 έτος
  - ◉ 65% 5ετής επιβίωση
- 
- ◉ Σηψαιμία
  - ◉ Λοιμώξεις αναπνευστικού
  - ◉ Νεφρική ανεπάρκεια
  - ◉ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
  - ◉ Πολυοργανική ανεπάρκεια
  - ◉ Οφθαλμικές επιπλοκές

*Lerch et al, Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, Clin Rev Allerg Immunol, 2017*

*Feng Han et al, Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: a prospective observational study, Journal of Critical Care 42(2017) 65-68*



